

触面积增大,而且,溶质从颗粒内部扩散至流体的传质路径变短,从而更加有利于传质的进行。减小样品填充密度的方法主要有预先在样品拌入一定量的无机盐、泥沙和碎玻璃等颗粒状物质,以减小样品的填充密度而提高萃取效率。用于拌入样品中的物质要求没有活性,对被萃取物不产生干扰,且对健康和环境没有危害。

6 结语

在采用SFE技术提取分离中药和天然产物时,样品的制备和预处理方法通过影响被萃取物在超临界流体中的溶解性、样品颗粒和流体的接触面积、被萃取目标物存在形式和溶质的扩散速度等而影响至萃取得率和萃取物的化学成分,进而影响到萃取物的药效作用。随着科学技术的高速发展和对SFE的样品制备和预处理方法研究的深入,必将有越来越多的新方法和新技术应用于SFE的样品制备和预处理方法之中,这将有力推动SFE技术在提取分离中药和天然产物中的应用,促进中药和天然产物产业发展和中药现代化进程。

参考文献:

- [1] 杨义芳,孔德云. 中药提取分离手册[M]. 北京:化学工业出版社,2008
- [2] 葛云初,黎阳. 超临界流体萃取技术及其在中药提取中的应用[J]. 现代药物与临床,2009,24(5):279-282
- [3] 许克勇,吴彩娥,李元瑞. 物料水分对油脂超临界二氧化碳萃取的影响[C]. 青岛:第五届中国超临界流体技术学术及应用研讨会,2004
- [4] Grosso C, Figueiredo A C, Burillo J, et al. Enrichment of the thymoquinone content in volatile oil from *Satureja montana* using supercritical fluid extraction [J]. *J High Resol Chromatogr*, 2009, 32(2): 328-334
- [5] 张德权,吕飞杰. 超临界CO₂流体技术萃取姜油树脂的研究[J]. 食品工业科技,2001,22(1):21-23
- [6] Shao P, Sun P, Ying Y. Response surface optimization of wheat germ oil yield by supercritical carbon dioxide extraction [J]. *Food Bioprod Proc*, 2008, 86(3): 227-231
- [7] 葛毅强,倪元颖. 不同预处理条件对SFE提取麦胚中天然维生素E的影响[J]. 食品科学,2002,23(2):91-94
- [8] Lang Q, Wai C M. Supercritical fluid extraction in herbal and

natural product studies—a practical review [J]. *Talanta*, 2001, 53(4): 771-782

- [9] Lehotay S J. Supercritical fluid extraction of pesticides in foods [J]. *J Chromatogr A*, 1997, 785(1-2): 289-312
- [10] Weathers R, Beckholt D, Lavella A, et al. Comparison of acetals as in situ modifiers for the supercritical fluid extraction of β -carotene from paprika with carbon dioxide [J]. *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 1999, 22(2): 241-252
- [11] 许玫,杨义芳. 超临界提取与色谱技术联用制备藜本内酯及相关研究[J]. 中成药,2007,29(11):1671-1673
- [12] 王鹏,吴惠勤. 超临界CO₂萃取连翘挥发油的正交试验和GC-MS分析[J]. 分析测试学报,2002,21(4):34-37
- [13] 杨柏崇,李元瑞. 猕猴桃籽油的超临界二氧化碳萃取研究[J]. 食品科学,2003,24(7):104-108
- [14] Brachet A, Christen P, Gauvrit J, et al. Experimental design in supercritical fluid extraction of cocaine from coca leaves [J]. *J Biochem Biophys Methods*, 2000, 43(1-3): 353-366
- [15] De Lucas A, Martinez de la Ossa E, Rincon J, et al. Supercritical fluid extraction of tocopherol concentrates from olive tree leaves [J]. *J Supercrit Fluids*, 2002, 22(3): 221-228
- [16] 张凤娟,武晓颖,王骏,等. 复叶槭挥发物的超临界CO₂萃取及其TCT/GC-MS分析[J]. 分析测试学报,2005,24(5):78-81
- [17] Passos C P, Silva R M, Da Silva F A, et al. Enhancement of the supercritical fluid extraction of grape seed oil by using enzymatically pre-treated seed [J]. *J Supercrit Fluids*, 2009, 48(3): 225-229
- [18] 丘泰球,杨日福,胡爱军,等. 超声强化超临界流体萃取薏苡仁油和薏苡仁酯的影响因素及效果[J]. 高校化学工程学报,2005,19(1):30-35
- [19] 赵天亮,陶春元,吴海英. 超临界萃取技术在生物碱提取中的研究新进展[J]. 江西化工,2008(3):1-4
- [20] 肖观秀,吕惠生,张敏华. 超临界萃取生物碱研究进展[J]. 中草药,2004,35(12):1421-1423
- [21] 钟广华,梁宝钻,葛发欢. 酸枣仁油的超临界CO₂萃取[J]. 中药材,2002,25(6):407-408
- [22] 蔡建国,张涛,陈岚. 超临界CO₂流体萃取博落回总生物碱的研究[J]. 中草药,2006,37(6):852-854
- [23] 李新社,王志兴. 溶剂提取和超临界流体萃取百合中的秋水仙碱[J]. 中南大学学报:自然科学版,2004,35(2):244-248
- [24] 蒋爱芳. 夏天无总生物碱及其品控速崩片的研究[D]. 上海:上海医药工业研究院,2006
- [25] 原永芳,李修禄. 超临界流体萃取法及高效液相色谱法分析延胡索中延胡索乙素的含量[J]. 药学学报,1996,31(4):282-286

中药来源过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂在治疗糖尿病方面的研究进展

邱龙新,洪燕萍,张婷婷*

(龙岩学院生命科学学院,福建 龙岩 364000)

摘要:过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPARs)是配体激活的转录因子核受体超家族成员之一,其激动剂可以用于治疗糖尿病及其并发症。一些中药提取物具有PPARs激动剂活性,已被证实可以治疗实验性糖尿病及其并发症。综述了在中药中发现的已被阐明结构的PPARs激动剂,为其研究开发及糖尿病治疗药物的设计提供参考。

关键词:中药;过氧化物酶体增殖物激活受体;糖尿病

中图分类号:R282.71

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2010)08-1394-05

* 收稿日期:2009-11-05

基金项目:福建省自然科学基金项目(2009J01180)

作者简介:邱龙新(1969-),男,福建龙岩人,博士,副教授,主要从事生物活性物质和资源开发及代谢病研究。

Tel: (0597) 2163339 E-mail: qlongxin@tom.com

Advances in studies on treatment of diabetes mellitus by peroxisome proliferator activated receptors agonists derived from Chinese herbal medicine

QIU Long-xin, HONG Yan-ping, ZHANG Ting-ting

(College of Life Sciences, Longyan University, Longyan 364000, China)

Key words: Chinese herbal medicine (CHM); peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs); diabetes mellitus (DM)

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种常见的内分泌紊乱疾病,其特征表现为高血糖和尿糖。由于长期的高血糖使糖尿病人常伴有全身的脏器组织损害,且缓慢地恶化,形成大血管、微血管及神经病变等慢性并发症,严重可危及生命。糖尿病作为一种常见病,以其发病率高、致残致死率高而被列为人类疾病中的第三大杀手,仅次于癌症和心脑血管病。近年来糖尿病发病率逐年升高,医疗费用昂贵,造成巨大的社会负担和经济损失。从目前临床所用或即将应用的降糖药物来看,各种化学药都有一定的局限性和不良反应,如导致低血糖、乳酸性酸中毒、长期使用引起并发症等。许多药用植物具有良好的降血糖和防治糖尿病并发症作用,其作用机制是多方面的。因此,有关药用植物及其活性成分用于治疗实验性糖尿病的研究甚为活跃。虽然许多中药的药理机制还没有被阐明,但是越来越多的人选择使用中药来辅助治疗糖尿病。通过食用中药预防、控制及治疗糖尿病与应用化学药物相比,具有易于接受、易于坚持、费用低廉且不良反应小的优点。尽管已有对过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPARs)产生影响的化学药品,如罗格列酮、依沙列酮及其光学异构体奈托列酮开发或上市^[1],但对 PPARs 产生作用的中药研究的报道不多。本文依据对 PPARs 这一代谢性核受体的作用来开发药用植物活性物质治疗糖尿病的研究进展进行综述。

1 PPARs与糖尿病及其并发症的关系

PPARs 是配体激活的转录因子核受体超家族成员之一,目前已知有3种亚型:PPAR α 、PPAR β/δ 和PPAR γ 。它们在脂肪生成、脂质代谢、胰岛素敏感性、炎症和血压调节中起着关键作用,因而近年来备受关注。越来越多的研究表明,PPARs 与代谢综合征,包括2型糖尿病、胰岛素抵抗、糖耐量受损、肥胖、高脂血症、高血压病、动脉粥样硬化和蛋白尿之间存在因果关系^[2]。

PPAR α 是代谢综合征的一个重要调节因子,并且可能成为代谢综合征及其心血管并发症的治疗靶点。PPAR α 活化可以调节众多基因的转录,其已知的靶基因几乎与脂质代谢的所有方面有关,包括脂肪酸摄取、结合、氧化,脂蛋白装配,脂质运输等^[3]。如 β -氧化和 ω -氧化途径中关键酶的转录多由 PPAR α 直接调节,其中包括酰基辅酶 A 氧化酶(ACO)、肉碱棕榈酰转移酶 I (CPT-1)、线粒体 α -酮戊二酸单酰辅酶 A 合成酶(mHMG-CoAS)和细胞色素 P4504A 酶等。PPAR α 的配体可以通过增加这些基因的表达明显激活肝脏脂肪酸的氧化,相反,PPAR α 基因失活则导致肝脏大

量的脂质聚集,引起严重的低血糖症、低血脂症、低体温,并增加血浆游离脂肪酸水平。这些证据清楚地表明 PPAR α 是机体调控脂肪酸代谢的重要因子。另外,研究发现 PPAR α 与肥胖和胰岛素抵抗关系密切,它可能参与胰岛素敏感性的调节^[4]。动物实验发现,用 PPAR α 激动剂可以显著改善2型胰岛素抵抗状态。

PPAR γ 在包括脂肪生成、脂质代谢、能量代谢、胰岛素敏感、炎症、细胞生长和分化等过程中发挥了关键的调节作用^[5]。PPAR γ 的调节物包括激动剂和拮抗剂,有可能成为治疗代谢综合征和延缓2型糖尿病发展的潜在治疗药物^[6]。PPAR γ 也可能成为肥胖、高血压、动脉粥样硬化的新型治疗靶点^[7]。PPAR γ 在脂肪组织中特别丰富,对脂肪分化至关重要,因此与肥胖密切相关。同时许多与脂肪酸转运和代谢有关的基因在转录水平都受 PPAR γ 调节^[3,5],如脂肪细胞脂肪酸结合蛋白(aP2 或 AFABP)、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)、乙酰辅酶 A 合成酶(ACS)、脂肪酸转运蛋白(FATP)、脂肪酸移位酶(CD36/FAT)及脂蛋白脂酶(LPL)等。除此之外,由于 PPAR γ 被激活后还能参与葡萄糖转运的调节,如刺激成熟脂肪细胞表达胰岛素敏感的葡萄糖转运蛋白4(Glut4),促进葡萄糖转运,因此,PPAR γ 活化可同时降低血糖和血脂^[8]。

虽然 PPAR β/δ 的发现已有多年,但其生物学作用和医学应用直到近几年才受到广泛的关注。现已发现 PPAR β/δ 的作用涵盖众多的生理和病理学过程,包括生殖、肥大细胞免疫、骨形成、皮肤和脑发育、创伤愈合、肿瘤发生等。与 PPAR 家族的另外两个亚型相似,越来越多的证据显示 PPAR β/δ 可能也是调节代谢的关键因子,PPAR β/δ 的激动剂也可能是治疗代谢综合征的有效药物^[9]。

因为3种 PPARs 亚型在糖尿病及其并发症的发病中作用不完全相同,所以近年来的研究集中于开发一种全新的药物,使其或是具有更高的选择性,或是具有两个或全部 PPARs 活化特性。这些新型药物的研制成功,将对糖尿病及其并发症的治疗带来革命性的影响。

2 中药来源的 PPARs 激动剂

临床上应用的贝特类降脂药物(如吉非贝齐、氯贝特、苯扎贝特、蔡酚平等)及实验用降脂药 WY14643 都是 PPAR α 的合成配体^[10]。作为胰岛素增敏剂的噻唑烷二酮类(TZD),如罗格列酮和匹格列酮是 PPAR γ 的合成配体,临床上已用于治疗2型糖尿病^[11]。在对 PPARs 的作用方面,一些植物提取物被相继报道具有 PPARs 激动剂作用,但有关

具体有效成分的报道仍不多,表 1 汇总了近年来已研究清楚的从中药中提取的具 PPARs 激动剂作用的有效成分。

表 1 中草药来源的 PPARs 激动剂

Table 1 PPARs Agonists derived from CHM

中 药	活性成分	文献
1. PPAR α		
<i>Salacia oblonga</i>	芒果苷(mangiferin)	12
绞股蓝 <i>Gynostemma pentaphyllum</i>	绞股蓝皂苷 XLIX(gypenoside XLIX)	13
2. PPAR γ		
大豆 <i>Glycine max</i>	染料木黄酮(genistein)	14-15
卫矛 <i>Euonymus alatus</i>	山柰酚(kæmpferol)、槲皮素(queretin)	16
甘草 <i>Glycyrrhiza uralensis</i>	甘草香豆素(glycyoumarin)、甘草宁(glycyrin)、dehydroglyasperin C、dehydroglyasperin D	17-18
姜 <i>Zingiber officinale</i>	姜烯酚(6-shogaol)	19
人参 <i>Panax ginseng</i>	20(S)-原人参萜三醇(ginsenoside 20(S)-protopanaxatriol)、人参皂苷 Rb ₁ (ginsenoside Rb ₁)	20-21
茯苓 <i>Poria cocos</i>	茯苓酸(pachymic acid)、氢化去氢松萜酸(dehydrotrametenolic acid)	22
<i>Cupaniopsis</i> 属	三萜类(triterpenes)	23
三白草 <i>Saururus chinensis</i>	三白草呋喃 A(saurufuran A)	24
迷迭香 <i>Rosmarinus officinalis</i> 和鼠尾草 <i>Salvia officinalis</i>	鼠尾草酸(carnosic acid)、鼠尾草酚(carnosol)	25
黄连 <i>Coptis chinensis</i>	小檗碱(berberine)	26
3. PPAR α 和 PPAR γ		
大豆	异黄酮(isoflavone)	27
黄芪 <i>Astragalus membranaceus</i>	刺芒柄花素(formononetin)、鹰嘴豆芽素 A(biochanin A)	28
	法尼醇(farnesol)、香叶基香叶醇(geranylgeraniol)	29
石榴 <i>Punica granatum</i>	齐墩果酸(oleoic acid)	30
印度香胶树 <i>Commiphora mukul</i>	commipheric acid, guggulipid	31
4. PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ / ϵ		
金钱松 <i>Pseudolarix kaempferi</i>	土槿皮乙酸(pseudolaric acid B)	32

2.1 黄酮类化合物: 在已经发现的具 PPARs 激动剂活性的药用植物成分中,对黄酮类化合物的研究较多。Mezei 等^[27]研究证实大豆异黄酮可以显著改善 Zucker 糖尿病大鼠肝脏脂质代谢,提高胰岛素敏感性,取得和贝特类及噻唑烷二酮类药物相似的治疗效果;同时实验结果也证实大豆异黄酮可以提高 PPAR α 和 PPAR γ 的转录活性。Fang 等^[16]的研究结果提

示卫矛中的山柰酚,即 3,4',5,7-四羟基黄酮具有抗糖尿病作用,且此作用至少部分是归因于具有 PPAR γ 激动剂活性。利用 PPAR γ 受体结合分析技术发现大豆染料木黄酮,即 4',5,7-三羟基异黄酮具有 PPARs 激动剂活性,而柚皮素(naringenin),即 4',5,7-三羟基黄酮的结构和染料木黄酮类似,但不能增强 PPAR γ 的活性。Shen 等^[28]研究发现从黄芪中提取的异黄酮刺芒柄花素和鹰嘴豆芽素 A 具有 PPAR α 和 PPAR γ 双激动剂活性,而且它们的活性高于染料木黄酮、毛蕊异黄酮(calycosin)及大豆素(daidzein),说明黄酮类化合物的 PPARs 激动剂活性与其结构密切相关。Liang 等^[31]分析了一系列黄酮类化合物的 PPAR γ 激动剂活性,结果发现芹菜素(apigenin)、白杨素(chrysin)、山柰酚能够强烈地激活 PPAR γ ,它们激活报告基因荧光素酶达到最大活力一半时的 EC₅₀ 分别为 5、10、10 μ mol/L。通过比较这些黄酮类化合物的结构,推测 C 环的 C₂-C₃ 双键是黄酮类化合物激活 PPAR γ 所必需的,同时 PPAR γ 的激活还依赖于羟基的数量和位置,如上述三种黄酮类化合物 A 环上第 5 位和第 7 位及 B 环上第 4' 位的羟基是它们激活 PPAR γ 所必需的,然而, B 环上第 3' 位的羟基则阻碍对 PPAR γ 激活作用,结构式见图 1。

从甘草中提取的 4 种异戊烯基黄酮类化合物甘草香豆素、甘草宁、dehydroglyasperin C 和 dehydroglyasperin D 具有较强的 PPAR γ 配体结合能力^[17]。虽然这 4 种化合物具有相似的结构(图 2),但 dehydroglyasperin C~D 的活性要高于甘草香豆素和甘草宁。用含有这 4 种活性物质的甘草醇提取物 16.7% 处理 KK-A^y 糖尿病小鼠,可以显著降低血糖水平,表明甘草醇提取物可以用于治疗糖尿病。Kuroda 等^[18]则发现, C 芳香环上 G-6 位的异戊烯基和 G-2' 的羟基是甘草醇提取物中异黄酮、异黄酮或香豆素具有 PPAR γ 配体结合能力所必需的基团。同时他们证实用甘草宁处理 KK-A^y 糖尿病小鼠,可以显著降低其血糖水平。

以上这些研究说明一些植物黄酮类化合物具有防治实验性糖尿病及其并发症的作用,这些作用与它们具有 PPAR γ 激动剂活性有关,而且 PPAR γ 激动剂活性与它们的化学结构有着重要的关系。

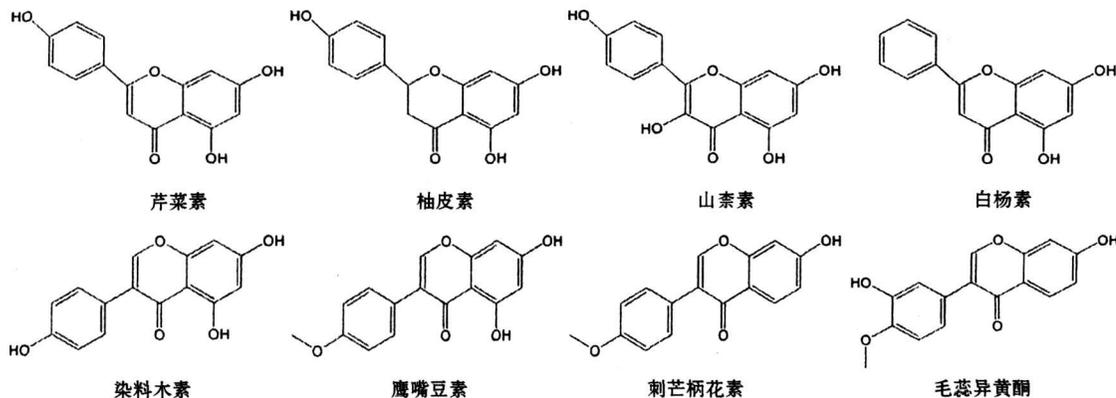


图 1 中药来源的部分黄酮类 PPARs 激动剂的化学结构式

Fig. 1 Chemical structures of some flavonoid PPARs agonists derived from Chinese materia medica

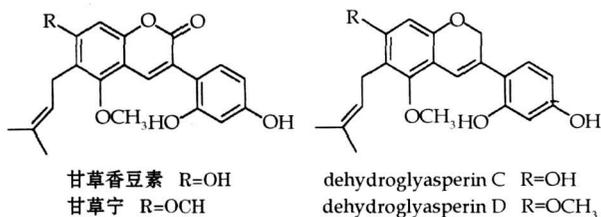


图2 4种异戊烯基黄酮类PPARs激动剂的化学结构式

Fig. 2 Chemical structures of four kinds of phenylated flavonoid PPARs agonists

2.2 萜类化合物及其衍生物: 萜类化合物是中药中一类比较重要的化合物, 许多萜类化合物具有降血糖和血脂的功效。茯苓酸和氢化去氢松苓酸是从茯苓的菌核中提取的羊毛甾烷型的三萜酸化合物。研究发现, 茯苓酸可以直接结合到PPAR γ 上; NIH 3T3细胞中利用荧光素酶报告基因分析系统地发现茯苓酸和氢化去氢松苓酸可以显著激活PPAR γ 的转录活性, 这些结果说明茯苓酸和氢化去氢松苓酸是PPAR γ 的激动剂。同时, 在对2型糖尿病db/db小鼠的实验中, 以110 mg/kg的剂量处理2周后, 氢化去氢松苓酸被发现能诱导脂肪转化和增强胰岛素敏感性, 降低血糖水平和血浆胰岛素水平^[22]。具有降低Zucker肥胖糖尿病大鼠血脂水平的石榴花提取物及其活性成分齐墩果酸也具有PPAR γ 激动剂活性, 但同样从石榴花中分离得到的熊果酸(ursolic acid)则不具有PPAR γ 激动剂活性^[30], 齐墩果酸和熊果酸都是三萜酸, 这说明三萜酸化合物的结构与是否具有PPAR γ 激动剂活性密切相关。Bousserouel等^[23]分析了从*Cupaniopsis*属植物中分离得到的10种线性三萜类化合物与PPAR γ 的DNA结合能力, 发现其中5种具有较强结合能力的三萜类化合物都具有PPAR γ 配体的普遍特征: 亲脂性、具有多聚不饱和烃链, 在结构中含有咪喃环时结合能力更强, 在第7位和第17位的2个羧基则是具强结合能力所必需的, Δ^{16} 几何形为(E)时比(Z)更具活性。目前, 中药来源的三萜化合物种类繁多, 从中筛选PPARs激动剂, 研究比较其构效关系, 从而获得高效低毒的PPARs激动剂将值得期待。

三白草科植物是一类传统的用于治疗炎症、肿瘤的药用植物。从三白草分离到的saurufuran A是一种无环咪喃二萜化合物, 它也是PPAR γ 的激动剂, 利用荧光素酶报告基因分析技术比较其与曲格列酮的激动剂活性, 其EC₅₀为16.7 μ mol/L, 而曲格列酮的为14.9 μ mol/L, 表明saurufuran A具有可被开发应用于糖尿病治疗的前景^[24], 但目前尚有相关的研究报道。

土槿皮乙酸(pseudolaric acid B)是一种二萜酸, 是目前已报道的从药用植物中发现的唯一的PPAR α / β/γ 全激动剂。Jaradat等^[32]利用荧光素酶报告基因分析技术, 确定从金钱松中提取的土槿皮乙酸在H4IIEC3细胞中能够激活PPAR α 的表达, 同时还发现在CV-1细胞中土槿皮乙酸对PPAR γ 和 β/δ 也具有激活作用。目前, 土槿皮乙酸对糖尿病治疗的研究还未见报道。

迷迭香和鼠尾草提取物具有降血糖作用, 从二者中提取

的紫鼠尾草酚(鼠尾草酚, carnosol)和紫鼠尾草酸(鼠尾草酸, carnosic acid)是一类含苯二萜化合物。Rau等^[25]发现它们对PPAR γ 具有激活作用, EC₅₀分别为41.2和19.6 μ mol/L, 说明鼠尾草酚和鼠尾草酸可能通过激活PPAR γ 的作用机制在迷迭香和鼠尾草的降血糖作用中扮演重要角色。

法尼醇和香叶基香叶醇是人们日常饮食中含有的类异戊二烯醇类化合物, 它们被证实具有PPAR α 和 γ 双激动剂活性^[29], 法尼醇和香叶基香叶醇对PPAR α 、 γ 激活的EC₅₀分别为5.5、28 μ mol/L和62、60 μ mol/L, 这结果表明一定浓度的类异戊二烯醇可能调节胰岛素耐受性和血脂水平, 但仍有待证明。

2.3 其他类化合物: 人参皂苷具有防治糖尿病的功效。其中20(S)-原人参皂三醇被报道具有和曲格列酮相似的PPAR γ 激动剂活性, 20(S)-原人参皂三醇处理3T3-L1脂肪细胞后促进了PPAR γ 靶标基因aP2、LPL、PEPCK的表达, 同时也促进了GluT4的表达, 提示人参皂苷可能通过激活PPAR γ 而提高胰岛素敏感性来改善糖尿病症状^[20]。另外, 人参皂苷Rb₁也具有促进3T3-L1脂肪细胞PPAR γ 和GluT4表达水平的作用^[21]。但是, 人参皂苷Rg₃和Rh₂则被报道具有抑制PPAR γ 活性的作用^[34-35]。因此, 不同人参皂苷组分对PPAR γ 活性的作用还有待进一步确定。

绞股蓝皂苷XLIX是从绞股蓝提取出的一种苷类化合物, 被证实可以显著改善高血脂。利用荧光素酶报告系统分析发现绞股蓝皂苷XLIX具有PPAR α 激动剂活性, EC₅₀为10.1 μ mol/L, 说明绞股蓝皂苷XLIX可能通过激活PPAR α 改善血脂水平^[13]。

*Salacia oblonga*提取物可以显著降低Zucker糖尿病大鼠血糖水平, 改善餐后血脂水平和肝脂肪变性^[12]。该提取物和其主要成分芒果苷具有较强的PPAR α 激动剂活性, 这可能是其明显改善脂质代谢的原因。

Cornick等^[31]发现, 印度医学中长期应用的guggul lipid及其组成成分commipheric acid具有提高ob/ob小鼠胰岛素敏感性, 降低血糖和血脂水平的活性。实验证明guggul lipid和commipheric acid具有PPAR α 和PPAR γ 双激动剂活性, 其中, guggul lipid激活PPAR α 和 γ 的EC₅₀分别为0.82、2.3 μ g/mL; commipheric acid激活PPAR α 和 γ 的EC₅₀分别为0.26、0.3 μ g/mL。

Isa等^[19]报道来源于生姜的6-姜烯酚也是PPAR γ 的激动剂。姜烯酚具有抗自由基活性的效果, 可以避免血液中的自由基与低密度脂蛋白增多, 降低高血脂症及心脏冠状动脉硬化病人发生心肌梗死等突发性疾病的机率。但目前有关姜烯酚治疗糖尿病的研究尚未有报道。

胭脂树橙(bixin)为类胡萝卜素即共轭多烯烃的加氧衍生物, 是类胡萝卜双羧酸的单甲基酯化物, 具有抗氧化和清除自由基的功能。实验证明胭脂树橙能够上调PPAR γ 蛋白的表达, 具有PPAR γ 非特异配体的作用^[36]。但其治疗糖尿病的研究报道未见报道。

3 结语

多数中药降血糖具有多组分、多途径、多靶点、多向性的特点,这给活性成分及机制研究带来一定的困难。糖尿病及其并发症重在预防,即寻找既能降血糖,又能防治糖尿病并发症的药物是目前最理想的选择。所以,药学工作者都在极力筛选抗糖尿病中药及其活性成分。目前,有关从药用植物提取的有效成分对 PPARs 的激活作用的报道仍不多,更多的研究仍侧重于合成化学药物对 PPARs 的作用。因此,进一步开展药用植物有效成分对 PPARs 作用的研究,将会发现更多的治疗糖尿病的药物,并为糖尿病药物设计提供更多的理论依据。

参考文献:

[1] 贺星,田红,徐颂,等. 糖尿病治疗药物的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2009, 24(3): 129-133

[2] 张晓燕,陈丽红,管又飞. PPAR家族及其与代谢综合征的关系[J]. 生理科学进展, 2005, 36(1): 6-12

[3] Latruffe N, Vamecq J. Peroxisome proliferators and peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) as regulators of lipid metabolism [J]. *Biochimie*, 1997, 79(2-3): 81-94

[4] Haluzik M M, Haluzik M. PPAR-alpha and insulin sensitivity [J]. *Physiol Res*, 2006, 55(2): 115-122.

[5] Kota B P, Huang T H, Roufogalis B D. An overview on biological mechanisms of PPARs [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 51(2): 85-94

[6] Duran-Sandoval D, Thomas A C, Bailleul B, et al. Pharmacology of PPARalpha, PPARgamma and dual PPAR alpha/gamma agonists in clinical development [J]. *Med Sci*, 2003, 19(8-9): 819-825

[7] Berger J, Wagner J A. Physiological and therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptors [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2002, 4(2): 163-174

[8] Tamori Y, Masugi J, Nishino N, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in maintenance of the characteristics of mature 3T3-L1 adipocytes [J]. *Diabetes*, 2002, 51(7): 2045-2055

[9] Fredenrich A, Grimaldi P A. PPAR delta: an uncompletely known unclear receptor [J]. *Diabetes Metab*, 2005, 31(1): 23-27

[10] Park C W, Zhang Y, Zhang X, et al. PPARalpha agonist fenofibrate improves diabetic nephropathy in db/db mice [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(9): 1511-1517

[11] Yagi K, Mabuchi H. Dyslipidemia in insulin resistance and its improvement by troglitazone [J]. *Nippon Rinsho*, 2000, 58(2): 426-429

[12] Huang T H, Peng G, Li G Q, et al. Salacia oblonga root improves postprandial hyperlipidemia and hepatic steatosis in Zucker diabetic fatty rats: activation of PPAR-alpha [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 210(3): 225-235

[13] Huang T H, Li Y, Razmovski-Naumovski V, et al. Gypenoside XLIX isolated from *Gynostemma pentaphyllum* inhibits nuclear factor kappaB activation via PPAR-alpha-dependent pathway [J]. *J Biomed Sci*, 2006, 13(4): 535-548

[14] Dang Z C, Audinot V, Papapoulos S E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) as molecular target for the soy phytoestrogen genistein [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(2): 962-967

[15] Harmon A W, Harp J B. Differential effects of flavonoids on 3T3-L1 adipogenesis and lipolysis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 280(4): C807-C813

[16] Fang X K, Gao J, Zhu D N. Kaempferol and quercetin isolated from *Euonymus alatus* improve glucose uptake of 3T3-L1 cells without adipogenesis activity [J]. *Life Sci*, 2008, 82(11-12): 615-622

[17] Mae T, Kishida H, Nishiyama T, et al. A licorice ethanolic extract with peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand-binding activity affects diabetes in KK-Ay mice, abdominal obesity in diet-induced obese C57BL mice and hypertension in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Nutr*, 2003, 133(11): 3369-3377

[18] Kuroda M, Mimaki Y, Sashida Y, et al. Phenolics with

PPAR-gamma ligand-binding activity obtained from licorice (*Glycyrrhiza uralensis* roots) and ameliorative effects of glycyrrin on genetically diabetic KK-A(y) mice [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(24): 4267-4272

[19] Isa Y, Miyakawa Y, Yanagisawa M, et al. 6-Shogaol and 6-gingerol, the pungent of ginger, inhibit TNF-alpha mediated downregulation of adiponectin expression via different mechanisms in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(3): 429-434

[20] Han K L, Jung M H, Sohn J H, et al. Ginsenoside 20S-protopanaxatriol (PPT) activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(1): 110-113

[21] Shang W, Yang Y, Jiang B, et al. Ginsenoside Rb1 promotes adipogenesis in 3T3-L1 cells by enhancing PPARgamma2 and C/EBPalpha gene expression [J]. *Life Sci*, 2007, 80(7): 618-625

[22] Sato M, Tai T, Nunoura Y, et al. Dehydrotrametenolic acid in duces preadipocyte differentiation and sensitizes animal models of noninsulin-dependent diabetes mellitus to insulin [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(1): 81-86

[23] Bousserouel H, Litaudon M, Morleo B, et al. New biologically active linear triterpenes from the bark of three new-caledonian *Cupaniopsis* species [J]. *Tetrahedron*, 2005, 61: 845-851

[24] Hwang B Y, Lee J H, Nam J B, et al. Two new furanoditerpenes from *Saururus chinensis* and their effects on the activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(4): 616-617

[25] Rau O, Wurglics M, Paulke A, et al. Carnosic acid and carnosol, phenolic diterpene compounds of the labiate herbs rosemary and sage, are activators of the human peroxisome proliferator-activated receptor gamma [J]. *Planta Med*, 2006, 72(10): 881-887

[26] 章涛,李衎清,杨俊卿,等. 小檗碱抑制人乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖及其与过氧化物酶体增殖物激活受体γ的关系[J]. 中草药, 2009, 40(2): 244-247

[27] Mzei O, Banz W J, Steger R W, et al. Soy isoflavones exert antidiabetic and hypolipidemic effects through the PPAR pathways in obese Zucker rats and murine RAW264.7 cells [J]. *J Nutr*, 2003, 133(5): 1238-1243

[28] Shen P, Liu M H, Ng T Y, et al. Differential effects of isoflavones, from *Astragalus membranaceus* and *Pueraria thomsonii*, on the activation of PPARalpha, PPARgamma, and adipocyte differentiation *in vitro* [J]. *J Nutr*, 2006, 136(4): 899-905

[29] Takahashi N, Kawada T, Goto T, et al. Dual action of isoprenols from herbal medicines on both PPAR gamma and PPAR alpha in 3T3-L1 adipocytes and HepG2 hepatocytes [J]. *FEBS Lett*, 2002, 514(2-3): 315-322

[30] Huang T H, Peng G, Kota B P, et al. Pomegranate flower improves cardiac lipid metabolism in a diabetic rat model: role of lowering circulating lipids [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 145(6): 767-774

[31] Cornick C L, Strongtharm B H, Sassano G, et al. Identification of a novel agonist of peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma that may contribute to the anti-diabetic activity of guggulipid in Lepob/Lepob mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2009, 20(10): 806-815

[32] Jaradat M S, Noonan D J, Wu B, et al. Pseudolaric acid analogs as a new class of peroxisome proliferator-activated receptor agonists [J]. *Planta Med*, 2002, 68(8): 667-671

[33] Liang Y C, Tsai S H, Tsai D C, et al. Suppression of inducible cyclooxygenase and nitric oxide synthase through activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma by flavonoids in mouse macrophages [J]. *FEBS Lett*, 2001, 496(1): 12-18

[34] Hwang J T, Kim S H, Lee M S, et al. Anti-obesity effects of ginsenoside Rh2 are associated with the activation of AMPK signaling pathway in 3T3-L1 adipocyte [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 364(4): 1002-1008

[35] Hwang J T, Lee M S, Kim H J, et al. Anti-obesity effect of ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR-gamma signal pathways [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(2): 262-266

[36] 郭明辉, 赵文恩, 张夏, 等. 胭脂树橙树白血病 K562 细胞凋亡及 PPARγ 蛋白表达的影响 [J]. 中草药, 2009, 40(5): 782-784